



# **UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**

Faculdade de Medicina Veterinária

Departamento de fisiologia e Farmacologia (Instituto Biomédico)

Disciplina: Farmacologia Veterinária I

Professores: Antonio Filipe Braga e Marcelo Cossenza Pettezzoni

Monitora: Domethila Aguiar

Alunos: Ana Beatriz da Silva Carvalho

Janine dos Anjos de Sá

Kássia Maria de Souza

Marcos Vinícius Almeida da Glória

Sarah Marques Mendes

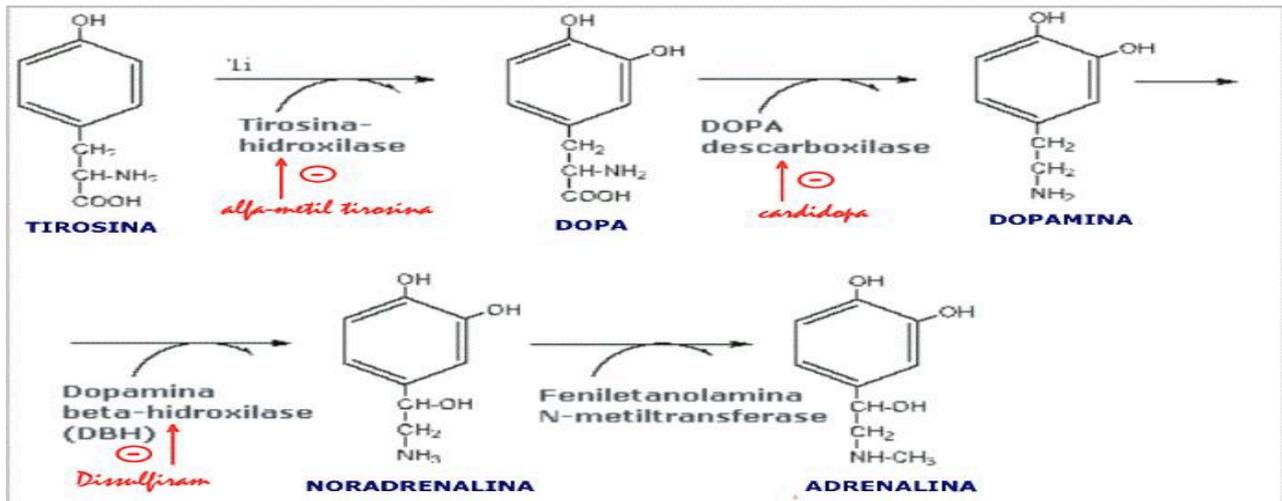
# **Agonistas e Antagonistas Colinérgicos**

NITERÓI, OUTUBRO DE 2015.

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| Neurotransmissor.....                       | página 3  |
| Locais encontrados.....                     | página 3  |
| Síntese.....                                | página 3  |
| Armazenamento.....                          | página 4  |
| Catabolismo.....                            | página 4  |
| Degradação.....                             | página 5  |
| Receptores Colinérgicos.....                | página 5  |
| Receptores Nicotínicos.....                 | página 5  |
| Receptores Muscarínicos.....                | página 6  |
| Agonistas Colinérgicos.....                 | página 7  |
| Efeitos dos Agonistas Muscarínicos.....     | página 7  |
| Usos Clínicos.....                          | página 9  |
| Antagonistas Colinérgicos.....              | página 10 |
| Efeitos sobre os sistemas e órgãos.....     | página 10 |
| Envenenamento Colinérgico.....              | página 11 |
| Antagonistas Colinérgicos Ganglionares..... | página 12 |
| Contra-indicações.....                      | página 12 |
| Referências Bibliográficas.....             | página 13 |





## Armazenamento

A colina é ativamente transportada para o axoplasma de neurônio a partir de locais extraneuronais por um processo de captação de colina de alta e baixa afinidade, podendo o sistema de alta afinidade ser inibido pelo hemicolinio.

Logo após ser sintetizada pela enzima colina-acetiltransferase, a acetilcolina é armazenada em vesículas intraneuronais que são liberadas pela despolarização e entrada de cálcio.

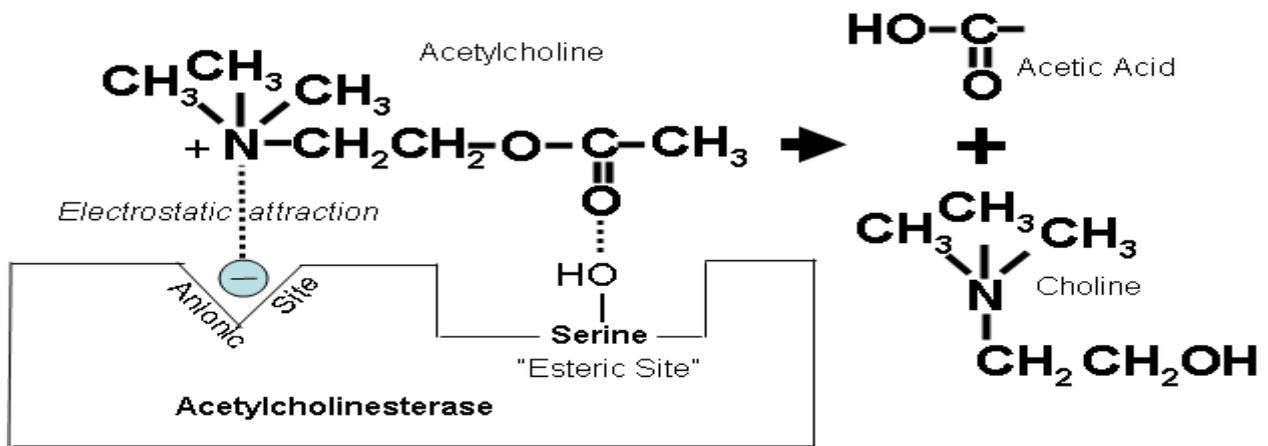
O vesamicol inibe esse sistema de transporte, por impedir o transporte de Ach para o interior das vesículas, bloqueando, portanto a liberação evocada de Ach sem afetar o influxo  $Ca^{2+}$  para o terminal nervoso.

Cada vesícula pode conter de 1.000 a mais de 50.000 moléculas de Ach, além de ATP e uma proteína específica denominada vesiculina.

Quando a demanda de Ach é alta, o transporte de colina para as terminações nervosas pode ser a etapa de limitação na velocidade da reação.

## Catabolismo

Catabolismo- colinesterases plasmáticas, colinesterases hepáticas ou pseudocolinesterase. São as enzimas que quebram a acetilcolina, estão presentes na fenda sináptica, no plasma e no fígado. Todas possuem a mesma capacidade de degradação da acetilcolina.



## Degradação

Para que exerça sua função corretamente, a acetilcolina, bem como os demais neurotransmissores, deve ser removida ou inativada de acordo com as demandas de tempo para cada resposta sináptica específica pretendida. Portanto, atua nesse processo a enzima **acetilcolinesterase**, que catalisa a hidrólise da acetilcolina, liberando colina no líquido extracelular, que pode ser reaproveitada para os processos de síntese neuronais. Dessa forma, essa enzima é capaz de modular a intensidade da resposta sináptica, por exemplo, sabe-se, através de métodos biofísicos, que o tempo necessário para a hidrólise da acetilcolina na junção neuromuscular é inferior a 1 milissegundo, uma vez que a remoção imediata é necessária para evitar a difusão lateral e a ativação sequencial dos receptores envolvidos.

## Receptores colinérgicos

A acetilcolina pode ter sua ação pode ser inibitória ou excitatória, lenta ou rápida, de acordo com o receptor envolvido.

Dale (1914) afirmou que a substância possui ações duplas, que ele denominou ação nicotínica e ação muscarínica. A resposta da maioria das células efectoras autonômicas nos órgãos viscerais é tipicamente muscarínica. A resposta em gânglios simpáticos e parassimpáticos e também no músculo esquelético é nicotínica.

## Receptores nicotínicos

Os receptores nicotínicos são canais iônicos controlados por ligantes pelo mecanismo de portões, e sua ativação causa rápido aumento na permeabilidade celular ao  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , despolarização e excitação. Os receptores nicotínicos são proteínas pentaméricas

compostas por, no mínimo, duas subunidades distintas ( $\alpha$  e  $\beta$ ). Os receptores nicotínicos estão presentes na periferia e na junção neuromuscular e na sinapse ganglionar e também no cérebro.

Há muito tempo se sabe que os receptores nicotínicos não são idênticos com base nas ações distintas de certos agonistas e antagonistas que interagem com os receptores nicotínicos do músculo esquelético e gânglios.

## **Receptores muscarínicos**

Os receptores muscarínicos são encontrados principalmente nas células efectoras autônomas inervadas pelos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares. Também estão presentes no cérebro, nos gânglios e em algumas células, como as dos vasos sanguíneos. Esses receptores pertencem à família de receptores acoplados a proteína G. Os receptores M1 e M3 estão associados à proteína Gq, que por sua vez, ativa a fosfolipase C, responsável pela formação do segundo mensageiro, inositol trifosfato (IP3). Os receptores M2 e M4 possuem 2 vias efectoras diferentes; a primeira, através da inibição da adenilciclase (via proteína Gi e Go), resultando em diminuição da síntese de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), e a segunda, através da proteína G, regulando a abertura de canais de potássio.

**M1:** também conhecido como “neural”, dada sua extensa distribuição no SNC, no córtex e no hipotálamo. Também é encontrado nos gânglios autônomos, razão pela qual alguns autores o denominam receptor “ganglionar”

**M2:** é designado “cardíaco”, presente em átrios, tecido de condução, músculo liso e no SNC, e provavelmente esteja envolvido na contração de próstata em cães. Está localizado tanto na pós-sinapse de células musculares quanto na pré-sinapse de neurônios, nos quais regula a resposta colinérgica por reduzir a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Na localização pós-juncional, pode reduzir a habilidade de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (endógenos ou drogas) em diminuir o tônus das células musculares.

**M3:** ou “glandular”, parece estar presente em glândulas exócrinas, músculo liso e endotélio vascular, e provavelmente esteja envolvido na constrição traqueal em equinos.

**M4:** foi descrito no pulmão e no SNC (corpo estriado, córtex e hipocampo), olhos, pulmão e coração. É um receptor pré-sináptico e que faz autoinibição da liberação de acetilcolina em terminações nervosas.

**M5:** encontrado no SNC (substância negra e área tegmental ventral) e regula a liberação de dopamina na via mesolímbica. Parece estar envolvido com o efeito reforçador das drogas de abuso.

Com relação às ações dos ésteres da colina e dos alcaloides colinomiméticos nos receptores muscarínicos, sabe-se que não existe seletividade desses compostos para os subtipos de receptores muscarínicos. Todavia, esta seletividade é encontrada em alguns antagonistas muscarínicos, como a pirenzepina e a metoctramina.

## Agonistas Colinérgicos

Os agonistas muscarínicos, são um grupo, são frequentemente denominados de *parassimpatomiméticos*, porque os principais efeitos que produzem se assemelham àqueles resultantes da estimulação parassimpática.

Eles são agonistas, tanto de receptores muscarínicos quanto nicotínicos, porém atuam de modo mais potente sobre os muscarínicos.

Os agonistas dos receptores colinérgicos muscarínicos podem ser divididos em dois grupos: Fármacos de **Ação Direta e Indireta**.

Os Fármacos de ação direta são Fármacos que atuam diretamente nos receptores Muscarínicos, são divididos em:

- **Ésteres da Colina:** Carbacol, Betanecol, Metacolina

-**Alcalóides colinomimético:** Pilocarpina, Muscarina, Arecolina e seus congêneres sintéticos.

Os fármacos de ação Indireta bloqueiam um ou ambos os sítios alostéricos da Acetilcolinesterase (Enzima que degrada acetilcolina), impedindo a degradação de acetilcolina e aumentando a as concentrações de acetilcolina no organismo.

*\*A enzima não se perde, pois a ligação feita pelos fármacos com a enzima é reversível.*

Fármacos: Neostigmina, Fisiostigmina, Peridostigmina.

São fármacos de Boa eficácia e são usados clinicamente.

## Efeitos dos Agonistas Muscarínicos

As principais ações dos agonistas muscarínicos são facilmente compreendidas quando se têm em mente as funções do sistema nervoso parassimpático.

**Efeitos cardiovasculares:** Incluem a diminuição da frequência e do débito cardíacos. Esta última ação resulta principalmente de uma redução da força de contração dos átrios, pois os ventrículos possuem apenas uma escassa inervação parassimpática e uma baixa sensibilidade aos agonistas muscarínicos. Também ocorre vasodilatação generalizada (efeito mediado pelo óxido nítrico), e esses dois efeitos combinam-se produzindo queda acentuada da pressão arterial.

**Efeitos sobre a musculatura lisa:** O músculo liso, com exceção da musculatura lisa dos vasos, contrai-se em resposta aos agonistas muscarínicos. A atividade peristáltica do trato gastrointestinal aumenta o que pode causar dor em cólica, e a bexiga e o músculo liso dos brônquios também se contraem.

**Efeitos sobre as secreções sudorípara, lacrimal, salivar e brônquica:** Essas secreções resultam da estimulação de glândulas exócrinas. O efeito combinado da secreção brônquica com a constrição dos brônquios pode interferir na respiração.

**Efeitos oculares:** Esses efeitos são de importância. Os nervos parassimpáticos que se dirigem para os olhos inervam o músculo constritor da pupila, cujas fibras estão dispostas concentricamente na íris, e o músculo ciliar, que ajusta a curvatura do cristalino. A contração do músculo ciliar em resposta à ativação dos receptores muscarínicos traciona o corpo ciliar para frente e para dentro e, como consequência, relaxa a tensão sobre o ligamento suspensor do cristalino, permitindo que o cristalino fique mais abaulado e que sua distância focal fique reduzida. Esse reflexo parassimpático é, portanto, necessário para que ocorra a acomodação dos olhos no momento em que se quer observar algo de perto. O músculo constritor da pupila é importante não só porque ajusta a pupila em resposta a alterações na intensidade da luz, mas também porque regula a pressão intraocular. O humor aquoso é secretado lentamente e continuamente pelas células do epitélio que cobre o corpo ciliar e drena para o canal de Schlemm, que corre ao redor do olho, próximo à margem externa da íris. Normalmente, a pressão intraocular é de 10 a 15 mmHg acima da atmosférica, o que mantém o olho ligeiramente distendido. A pressão intraocular anormalmente elevada (associada ao glaucoma) lesa o olho e é uma das causas mais comuns de cegueira passível de prevenção. No glaucoma agudo, a drenagem do humor aquoso é obstruída quando a pupila se dilata, porque uma prega de tecido da íris oclui o ângulo de drenagem, causando elevação da pressão intraocular. Nessas circunstâncias, a ativação do músculo constritor da pupila pelos agonistas muscarínicos reduz a pressão intraocular, embora tenha pouco efeito em um indivíduo normal. O aumento na tensão do músculo ciliar produzido por esses fármacos também pode desempenhar algum papel na melhora da drenagem ao rearranjar as trabéculas de tecido conjuntivo através das quais passa o canal de Schlemm.

Além desses efeitos periféricos, os agonistas muscarínicos capazes de penetrar na barreira hemato encefálica e produzem efeitos centrais acentuadas como resultado da ativação principalmente dos receptores M1 do cérebro. Esses efeitos incluem tremores, hipotermia e aumento da atividade locomotora, bem como melhora da cognição. Os agonistas seletivos para os receptores M1 (ex: xanomelina) estão sendo investigados para possíveis tratamentos de demência.

## **Usos clínicos**

O colírio de pilocarpina leva a constrição das pupilas (miose) e vem sendo utilizado para o tratamento de glaucoma (aumento da pressão intraocular).

A pilocarpina ou o agonista seletivo de M3, cevimelina podem ser utilizados para aumentara produção da secreção salivar e lacrimal em pacientes com boca ou olhos secos (p. ex., após irritação, ou em pacientes com lesão autoimune de glândulas salivares e ou lacrimais). O betanecol ou a disligmina (um inibidor de colinesterase) são raramente utilizados como laxativos estimulantes ou para estimular o e esvaziamento da bexiga.

Atualmente existem poucos usos clínicos importantes para o uso de agonistas muscarínicos (embora haja a expectativa de novos agentes mais seletivos possam mostrar-se úteis em diferentes do SNC, particularmente na demência).

## **Antagonistas colinérgicos**

Assim como os agonistas, os antagonistas dos receptores colinérgicos são divididos em subgrupos muscarínico e nicotínico, com base em suas afinidades pelos receptores. Os antinicotínicos são bloqueadores ganglionares e também atuam em junções neuromusculares. Porém, o enfoque está relacionado aos antagonistas muscarínicos, uma vez sendo o trabalho sobre sistema nervoso autônomo, com ênfase nos possíveis efeitos das drogas em um organismo.

Estes, os antagonistas colinérgicos, consistem em agentes bloqueadores de receptores colinérgicos, sendo drogas parassimpaticolíticas (pois bloqueiam os efeitos do sistema parassimpático). Por sua vez, os compostos com efeitos antimuscarínicos são usados como remédios para alguns efeitos desejados há um certo tempo. O protótipo dessas drogas é a atropina.

A atropina (amina terciária) é encontrada na planta *Atropa belladonna*. A partir da mesma, foram desenvolvidos fármacos (incluindo isômeros), sobretudo que apresentassem estrutura de amina quaternária, a fim de que os efeitos mais periféricos fossem notados, reduzindo os encontrados no sistema nervoso central (até porque a atropina e outras drogas terciárias alcançam níveis significativos no *SNC*).

A atropina realiza bloqueio reversível das ações dos colinomiméticos nos receptores muscarínicos, ou seja, o bloqueio por uma pequena dose de atropina pode ser superado pela concentração mais elevada de acetilcolina ou de algum agonista muscarínico. Ao se ligar no receptor, ela impede a liberação de inositol trifosfato e inibe a adenilil ciclase (produzidos pelos agonistas muscarínicos). Porém, a eficácia dessas drogas antimuscarínicas varia de acordo com o tecido em questão. Em relação a seletividade, os subgrupos  $M^1$ ,  $M^2$  e  $M^3$  não são distinguidos pela atropina. Por outro lado, outros fármacos antimuscarínicos apresentam seletividade moderada para um ou outro.

## **Efeitos sobre os sistemas e órgãos**

Nas doses habitualmente utilizadas, a atropina exerce efeitos estimulantes mínimos sobre o sistema nervoso central. A escopolamina possui efeitos centrais mais pronunciados, produzindo sonolência ou até mesmo amnésia. Os fármacos antimuscarínicos de ação central e a atropina também reduzem o tremor da doença de Parkinson, pois esses tremores parecem resultar de um excesso da atividade colinérgica, devido a uma deficiência de atividade dopaminérgica.

Os distúrbios vestibulares, particularmente a cinetose, envolvem a transmissão colinérgica muscarínica, logo, a escopolamina mostra-se eficaz na prevenção ou na reversão dos distúrbios. No olho, a atropina bloqueia os efeitos parassimpaticomiméticos, provocando midríase e o enfraquecimento da contração do músculo ciliar (ciclopegia), incapacitando a visão de perto, reduzindo também a secreção lacrimal. O exame oftalmológico da retina é facilitado com a midríase a partir da administração tópica. Porém, os efeitos são mais longos que os associados aos agonistas adrenérgicos, fazendo com que os últimos sejam os mais usados.

A atropina também realiza broncodilatação, diminuindo, posteriormente, a secreção. Por ser um fármaco não seletivo, novamente os agonistas adrenérgicos são preferenciais no tratamento de doenças respiratórias, como a asma. É necessário cuidado em relação a essas aplicações, pois a escopolamina – por exemplo – provoca retenção urinária e hipomotilidade intestinal após uma cirurgia. Portanto, alguns tratamentos, que consistem em efeitos sistêmicos

reduzidos, como a administração por aerossol com doses de tiotrópio e ipratrópio, são os mais utilizados nesse quesito. Com frequência, também são utilizados fármacos antimuscarínicos antes da administração de anestésicos inalatórios, a fim apenas de diminuir o acúmulo de secreções na traquéia e a possibilidade de laringoespasma.

A secreção gástrica é bloqueada com menos eficácia, ocorrendo redução do volume e da quantidade de ácido. A pirenzepina é um análogo mais potente. As secreções pancreática e intestinal são pouco afetadas pela atropina, uma vez que esses processos estão primariamente sob controle hormonal, mais do que sob controle vagal. Porém, a motilidade do músculo liso do trato gastrointestinal é afetada, de modo que a diarreia causada por fármacos parassimpaticomiméticos (ou diversos agentes) pode ser interrompida. Entretanto, a “paralisia” intestinal induzida por antagonistas colinérgicos é mais duradoura. Costuma-se, portanto, utilizar a associação de um fármaco antimuscarínico com um opióide que apresente propriedade antidiarreica.

A atropina também suprime a sudorese termorreguladora e relaxa o músculo liso dos ureteres e da parede vesical, diminuindo a micção (tratamento em relação a glândulas sudoríparas e trato genitúrio, respectivamente), mas não exerce efeito significativo sobre o útero. Tais fármacos anticolinérgicos também têm sido utilizados na urolitíase, para aliviar o espasmo do músculo liso causado pela passagem de cálculo. Em geral, a oxibutinina é usada para aliviar o espasmo vesical após cirurgia urológica, assim como a tolterodina ( $M^3$  seletivo) é usada em adultos com incontinência urinária. A imipramina, um antidepressivo tricíclico com fortes propriedades antimuscarínicas, é também utilizada para incontinência urinária, sobretudo em indivíduos idosos, porém provoca toxicidade no sistema nervoso central. A propiverina, uma droga mais recente, foi aprovada para essa finalidade.

Os vasos sanguíneos não apresentam inervação direta do sistema nervoso parassimpático, entretanto, há uma vasodilatação perceptível quando estimulado. A atropina tem capacidade de bloquear essa vasodilatação. Porém, em termos cardiovasculares, os efeitos da atropina em pacientes com hemodinâmica normal não são drásticos, podendo ocorrer taquicardia, mas pouco efeito na pressão arterial.

## **Envenenamento colinérgico**

Esse envenenamento é comum com inseticidas, agonistas colinérgicos indiretos. Os casos mais comuns de intoxicações envolvem o carbamato e organofosforados. Eles se ligam aos sítios alostéricos da acetilcolinesterase, impedindo que a mesma degrade a acetilcolina, fazendo com que maior quantidade seja lançada na fenda sináptica e, conseqüentemente, no

receptor. O tratamento ideal, por sua vez, é feito com atropina, e pode ser necessário que grandes doses de atropina sejam aplicadas para combater os efeitos muscarínicos de agentes extremamente potentes.

Podem-se administrar 1-2 mg de atropina por via intravenosa, a cada 5-15 minutos, até o desaparecimento de sinais de seu efeito (boca seca, reversão da miose). É possível que haja a necessidade também de administrar muitas vezes a droga. Caso ocorra uma superdosagem atropínica, o mecanismo de reversão é feito com um agonista colinérgico indireto: a neostigmina.

Sintomas de intoxicação atropínica: Boca seca, midríase, taquicardia, pele quente e ruborizada, agitação e delírio.

## **Antagonistas colinérgicos ganglionares**

Estes fármacos bloqueiam a ação da acetilcolina e de agonistas semelhantes nos receptores nicotínicos dos gânglios autônomos tanto simpático quanto parassimpático. Tais drogas continuam sendo úteis em pesquisas farmacológicas e fisiológicas, em virtude de sua capacidade de bloquear toda a descarga autônoma. Entretanto, a falta de seletividade acarreta uma gama tão ampla de efeitos indesejáveis que seu uso clínico foi abandonado. São conhecidas como agonistas competitivos não despolarizantes.

Todos os agentes bloqueadores ganglionares de interesse consistem em aminas sintéticas. São eles: Tetraetilamônio (TEA), hexametônio (“C6”), mecamilamina, e o trimetafan.

## **Contra-indicações**

Contra-indicadas em pacientes com glaucoma, pois o uso moderado de drogas antimuscarínicas pode precipitar o fechamento do ângulo em pacientes com câmaras anteriores superficiais. Os fármacos também devem ser utilizados com cautela em pacientes idosos, evitando os que tem histórico de hiperplasia prostática. Os antagonistas colinérgicos, por fim, também podem aumentar os sintomas em pacientes com úlcera gástrica, ao retardarem o esvaziamento gástrico.

## Referências Bibliográficas

- SPINOSA, H. S. GÓRNIAC, S. L. BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2014.
- RANG, H. P.; DALE, M. M; RITTER, J. M. *Farmacologia*. 7ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. *As bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
- BERTRAM G. KATZUNG. *Farmacologia: básica & clínica*. 9ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.